

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293052

研究課題名(和文)環境ストレスに対する生体応答におけるGABAシステムの多面的役割

研究課題名(英文)Multimodal GABA systems responding to environmental stress

研究代表者

福田 敦夫 (Fukuda, Atsuo)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：50254272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子・細胞・神経回路レベルでCl⁻-ホメオダイナミクスやマルチモーダルGABAに着眼した。GABA合成酵素GAD67やTauTのヘテロ欠損モデルを用い、母体でのストレス(遺伝的：GAD67, 環境的：妊娠・拘束)応答における、視床下部CRH細胞へのGABA細胞の作用、胎仔ストレス(遺伝的：GAD67・TauT, 環境的：母体の遺伝的・環境的ストレス)応答における、神経発生・移動・シナプス形成、胎盤機能、視床下部・下垂体・副腎系応答、行動変化を解析した。脳構築、シナプス可塑性、CRH分泌、corticosteron活性、DNAメチル化等のストレス応答におけるGABAの多面的役割が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We had got interested in the Cl⁻-homeodynamics and multimodal GABA actions at genes, cells, and neural network levels. We have investigated, by means of maternal restraint stress GAD67 heterozygous mouse models and taurine transporter (TauT) knock-out (KO) mice, GABA actions on hypothalamic CRH cells in dams as well as neurogenesis, migration, synaptic activities, placental function, HPA axis responses and behavioral responses in pups. We have found multimodal GABA-related molecules responding to GAD67 impairment and restraint stress including their DNA methylation, such as involved in neurogenesis, migration, and synaptic plasticity of GABA neurons and HPA axis activation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：GAD67 タウリントランスポーター HPA 神経発生 GABA タウリン 母体ストレス メチル化

1. 研究開始当初の背景

本来は Cl⁻流入により抑制性に働く GABA の役割は古典的概念の“抑制性伝達物質”とは大きく異なることが最近明らかになってきた。すなわち、未熟な神経細胞では高い細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) のため濃度勾配が小さく、むしろ Cl⁻流出により興奮性に作用する (Fukuda, *J Neurophysiol* 1998, *J Physiol* 2004)。申請者、胎生期の GABA_A 受容体作用のモーダルシフト (マルチモーダル GABA) に着目し、神経発生・移動・シナプス形成に必須の普遍的メカニズムと考え、この胎仔期のマルチモーダルな GABA 作用が環境ストレスを受けた場合に脳の発達に起こる変化に着目し、Cl⁻ホメオダイナミクスとの関係研究している。

一方、臨床研究では、GABA 合成酵素の GAD67 や parvalbumin (PV) 陽性 GABA 細胞の減少など GABA システムの異常は、コホート研究含む死後脳を用いた多くの遺伝疫学研究で精神神経疾患のリスクとして証明されている。加えて、環境因子としては妊娠中のストレスや低栄養などが、やはりリスクとしてコホートを含む多くの疫学研究で証明されている。

興味深いことに、動物でのストレス脆弱性の臨界期は、基底核原基で発生した GABA 細胞が tangential 移動して大脳皮質に入り、脳室帯で発生して皮質板を radial 移動してきた glutamate 細胞と会合する時期とまさに一致する。このことから、母体ストレスと GABA システムの強い関連を意識して研究に取り組んだ結果、GAD67 ヘテロ欠損が、母体においても、胎仔においてもストレス脆弱性を亢進する要因であることを見出した。そこで、胎盤機能まで含めて、ストレス応答に関してこれまで想定されていなかった多元的な GABA システムの関与を疑い、本課題を着想した。

2. 研究の目的

申請者は従来より遺伝子・細胞・神経回路レベルで Cl⁻トランスポーターと GABA 作用の関連を研究している。特に、Cl⁻ホメオダイナミクスやマルチモーダル GABA といった斬新なアイデアを神経回路の発達生理学に持ち込み新境地を開拓してきた。

今回、申請に先立ち GABA 合成酵素の GAD67 ヘテロ欠損が妊娠母体および胎仔、双方のストレス脆弱性を高める可能性を発見した。そこで、このモデルを用い、母体でのストレス (遺伝的: GAD67, 環境的: 妊娠・拘束) 応答における、視床下部 CRH 細胞と GABA 細胞の生理機能、胎仔でのストレス (遺伝的: GAD67・taurine transporter (TauT), 環境的: 母体の遺伝的・環境的ストレス) 応答における、大脳皮質の細胞発生・移動、胎盤機能、視床下部 - 下垂体 - 副腎系応答、及び成長後の行動変化を解析する。以上から、

脳構築、シナプス可塑性、CRH 分泌、corticosteron 活性、DNA メチル化等のストレス応答全般での新奇な GABA の多元的役割を理解する。

3. 研究の方法

GAD67-GFP knock-in マウスを用い、ヘテロ接合体 (GAD67^{+/GFP}) と野生型 (GAD67^{+/+}) を交配し、各々の妊娠中に拘束ストレスを負荷し、母体拘束ストレスモデルを作製し、母子双方において GAD67 ヘテロ欠損 (遺伝的要因) と母体ストレス (環境要因) の影響を解析した。

母体のストレス応答では妊娠及び非妊娠のヘテロと野生型で視床下部 (および胎盤) の CRH 細胞の活動 (分泌) に対する GABA (GAD67) の役割を解析した。

胎仔のストレス応答では母体及び胎仔自身の GAD67 ヘテロ欠損の有無の 4 通りの仔マウスの母体にストレスを加えた場合の応答を比較した。また胎仔の TauT-KO によるタウリン欠乏モデルも用いた。これらの胎仔における胎盤機能、視床下部の CRH 細胞と GABA 細胞、大脳皮質の錐体細胞と GABA 細胞、GABA 細胞等の発生・移動、さらに成長後のこれらの部位のシナプス形成・神経回路機能をパッチクランプ、2 光子・共焦点顕微鏡イメージングで解析し、さらに行動実験と DNA メチル化の網羅的解析で multidisciplinary な解析と評価を行った。

4. 研究成果

(1) 遺伝的素因 (GAD67 ヘテロ欠損) と環境的素因 (妊娠) の交互作用の母体における検討: 妊娠・非妊娠で血中 ACTH を RIA 測定した。非妊娠ではヘテロで野生型より優位に低かった。CRH は qPCR で、妊娠により視床下部でヘテロで野生型より優位に低くなったが、胎盤ではヘテロと野生型で差はなかった。

(2) 母体拘束ストレスと遺伝的素因 (GAD67 ヘテロ欠損) 交互作用の仔における検討: 妊娠 15 日目から 1 回 45 分の拘束・光刺激ストレスを 3 回/日 3 日間野生型母マウスに与え、同腹の野生型仔で生後 21 日に免疫組織化学を行ったところ、ヘテロ仔で見られた PV 陽性細胞減少を認めず、交互作用が示唆された。

(3) 母体拘束ストレス GAD67 ヘテロ欠損胎仔脳の神経細胞の発生・移動の解析: 拘束・光刺激ストレスを野生型母マウスに与え、同腹の GAD67^{+/+}仔と GAD67^{+/GFP}仔で BrdU による細胞発生日のアッセイを行った。細胞移動は皮質板細胞も GABA 細胞もストレスの影響はなかった。脳室帯の皮質板細胞の神経発生もストレスの有無で差はなかった。

一方で、ストレスを受けた GAD67^{+/GFP}仔では内側基底核隆起での GABA 細胞の発生のみ減少した。ところが、GAD67^{+/+}仔では神経

発生は正常であったので、GAD67 ヘテロ欠損と母体ストレスが重なることが要因であると証明できた。以上から、母体拘束ストレス GAD67 ヘテロ欠損相互作用による PV 陽性細胞減少は胎生期の GABA 細胞発生減少に起因すると考えられた。

(4) 母体拘束ストレスと GAD67 ヘテロ欠損相互作用の原因の検討: GAD67^{+/GFP} 仔では、同腹の GAD67^{+/+} より、有意に corticosterone 濃度が高いが胎盤の不活化酵素である 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase II (11 β -HSD2) の mRNA に有意差は無く、胎仔由来の corticosterone に差がある可能性が示唆された。

(5) 成長後のモデル動物の行動学的評価: 生まれた仔は里親に飼育させ、母マウスのストレスの影響を排除したうえで、生後 8 週齢に達した時点で IntelliCage を用いて、spatial learning, reversal learning, simple reaction time task, premature response の行動実験を行なった。雌雄差はない傾向であったので、すべて雄で解析することとした。「ストレス有、GAD67+/GFP」、「ストレス有、GAD67+/+」、「ストレス無、GAD67+/GFP」、「ストレス無、GAD67+/+」の 4 群で解析を行った。

衝動性、注意機能、場所学習、逆転学習、作業記憶に有意差は無かったが、「ストレス有」群で場所学習記憶保持が低下していた。open field test では有意な差はなかったが、社会行動性は「ストレス有、GAD67+/GFP」でのみ他群と有意差を認め、GABA とストレスで相互作用が確認できた。

(6) モデル動物脳の網羅的 DNA メチル化解析: GAD67-GFP ノックインマウス母体拘束ストレスモデルの前頭葉/海馬/体性感覚野を生後 21 日に回収し、「ストレス有、GAD67+/GFP」、「ストレス有、GAD67+/+」、「ストレス無、GAD67+/GFP」、「ストレス無、GAD67+/+」の 4 群で網羅的 DNA メチル化解析を行った。「ストレス有、GAD67+/GFP」群で他のすべての群に比して有意にメチル化が亢進した遺伝子のうち、GABA 関連として GABA 細胞の発生・移動や GABA シナプスの可塑性に関連した遺伝子を複数確認した。

(7) モデル成長後のシナプス伝達・神経回路機能の解析: GAD67-GFP ノックインマウス(非ストレス)の室傍核と正中隆起の免疫染色で CRH 細胞への GABA (GFP) 入力を認めた。Cl⁻トランスポーターの KCC2 と NKCC1 の免疫染色では、室傍核の CRH 細胞体には KCC2 が、正中隆起の CRH 細胞終末には NKCC1 が発現するという明確な差異があった。以上から CRH 放出に GABA が視床下部で抑制、正中隆起で促進に働く可能性を発見した。

(8) 神経発達障害リスクとしての胎仔脳内タウリン欠乏の検討: モデルとなる

TauT-KOマウス胎仔脳のタウリン含有量を HPLC で測定したところ、野生型 12.0、ヘテロ 8.4、ホモ 0.5 μ M/100mg protein であったが、対照的に GABA 量 (0.05) に変化はなかった。

胎仔脳でのタウリンの生理機能を検討するため、生後 21 日齢の TauT-KO マウスをもちいて大脳皮質脳スライス標本のパッチクランプで電気生理学的解析をおこなった。膜特性では神経細胞の活動電位振幅と発火頻度に遺伝型間で有意差があり、SPAK のリン酸化との関連も示唆された。シナプス伝達では、GABA 作動性微小シナプス後電流 mIPSC の振幅と頻度が有意に減少していた。トニック GABA 電流に変化なく、タウリンが GABA シナプス数と強度の維持に関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

1. Saitsu, H., Akita, T., Tohyama, J., Goldberg-Stern, H., Kobayashi, Y., Cohen, R., Kato, M., Ohba, C., Miyatake, S., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Fukuda, A. and Matsumoto, N. De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Scientific Reports* 5, 2015. doi: 10.1038/srep15199 査読有
2. Okabe, A., Shimizu-Okabe, C., Arata, A., Konishi, S., Fukuda, A. and Takayama, C. KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblongata. *Brain Research* 1601:31-39, 2015. doi: 10.1016/j.brainres.2015.01.007 査読有
3. Watanabe, M., Fukuda, A. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9, 2015. doi: 10.3389/fncel.2015.00371 査読有
4. Luhmann, H.J., Fukuda, A. and Kilb, W. Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:4, 2015. doi: 10.3389/fncel.2015.00004 査読有
5. Chen, R., (5名), Fukuda, A., Luhmann, H.J., Kilb, W. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *The Journal of Physiology* 592:2153-2168, 2014. doi:10.1113/jphysiol.2014.271700 査読有
6. Furukawa, T., Yamada, J., Akita, T., Matsushima, Y., Yanagawa, Y., Fukuda, A. Roles of taurine-mediated tonic GABA_A-receptor activation in radial migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Frontiers in Cellular*

- Neuroscience* 8:88, 2014. doi: 10.3389/fncel.2014.00088 査読有
7. Uchida, T., Furukawa, T., Iwata, S., Yanagawa, Y., Fukuda, A. Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed Gad1-heterozygous mouse offspring. *Translational Psychiatry* 4 e371, 2014. doi:10.1038/tp.2014.13 査読有
 8. Edamura, M., Murakami, G., (3名), Fukuda, A. and Nakahara, D. Functional deficiency of MHC class I enhances LTP and abolishes LTD in the nucleus accumbens of mice. *PLoS ONE* 9:107099, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0107099 査読有
 9. Watanabe, M., Fukuda, A. and Nabekura, J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Frontiers in Neuroscience* 8:387, 2014. doi: 10.3389/fnins.2014.00387 査読有
 10. Wang, T., (6名), Fukuda, A. Accumulation of GABAergic neurons, causing a focal ambient GABA gradient, and downregulation of KCC2 are induced during microgyrus formation in a mouse model of polymicrogyria. *Cerebral Cortex* 24:1088-1101, 2014. doi:10.1093/cercor/bhs375 査読有
 11. Qian, T., (4名), Akita, T., Kilb, W., Luhmann, H. J., Nakahara, D., and Fukuda, A. Activity-dependent endogenous taurine release facilitates excitatory neurotransmission in the neocortical marginal zone of neonatal rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:33, 2014. doi: 10.3389/fncel.2014.00033 査読有
 12. Nakamura, K., Kodera, H., Akita, T., (18名), Fukuda, A., Matsumoto, N. and Saitsu, H. De novo mutations in GNAO1 encoding a G α subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics* 93:496-505, 2013. doi:10.1016/j.ajhg.2013.07.014 査読有
 13. Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T., Yanagawa, Y. and Fukuda, A. Cl-homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *The Journal of Physiology* 591.16: 3901-3917, 2013. doi: 10.1113/jphysiol.2013.257162 査読有
 14. Wei, B., (5名), Fukuda, A. Pre- and post-synaptic switches of GABA actions associated with Cl- homeostatic changes are induced in the spinal nucleus of the trigeminal nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuroscience* 228: 334-348, 2013. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.043 査読有
 15. Iwata, S., Wakita, M., Shin, M., Fukuda, A. and Akaike, N. Modulation of allopregnanolone on excitatory transmitters release from single glutamatergic terminal. *Brain Research Bulletin* 93: 39-46, 2013. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.11.002 査読有
 16. Egawa, K. and Fukuda, A. Pathophysiological power of improper tonic GABAA conductances in mature and immature models. *Frontiers in Neural Circuits* 7:170, 2013. doi: 10.3389/fncir.2013.00170 査読有
 17. Fukuda, A. and Wang, T. A perturbation of multimodal GABA functions underlying the formation of focal cortical malformations: assessments by using animal models. *Neuropathology* 33:480-486, 2013. doi: 10.1111/neup.12021 査読有
- 〔学会発表〕(計 35 件)
1. Egawa, K. and Fukuda, A. Aberrant oscillation property of Perkinje cells is caused by decreased tonic inhibition in granule in granule cells in mice model of Angelman syndrome. 第93回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市), 3/23, 2016.
 2. Akita, T., Saitsu, H., Matsumoto, N. and Fukuda, A. De novo Kv2.1 mutants causing infantile generalized seizures and psychomotor developmental delay inhibit repetitive neuronal firing. 第93回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市), 3/23, 2016.
 3. 栃谷史郎, 古川智範, 伊藤崇志, 松島芳隆, 小島俊男, 松崎秀夫, 福田敦夫. 発生期マウス大脳皮質において GABAA 受容体と母体由来タウリンは神経前駆細胞の時系列的性質変化を制御する. 第2回国際タウリン研究会日本部会, アオッサ福井 (福井県・福井市), 3/5, 2016.
 4. 細井泰志, 秋田天平, 伊藤崇志, 福田敦夫. タウリントランスporter欠損マウスにおける興奮性および抑制性シナプスの変化. 第2回国際タウリン研究会日本部会, アオッサ福井 (福井県・福井市), 3/5, 2016.
 5. 栃谷史郎, 古川智範, 伊藤崇志, 小島俊男, 松崎秀夫, 福田敦夫. Taurine is involved in the temporal regulation of the properties of neural progenitors in the mouse developing cortex. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド (兵庫県・神戸市), 12/2, 2015.
 6. 福田敦夫, 柿沢圭亮, 渡部美穂, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 柳川右千夫, 沖

- 隆. CRH 放出機構における新規 GABA 作用の発見. 第42回日本脳科学会, ANA ホリデイ・インリゾート宮崎 (宮崎県・宮崎市), 11/12, 2015.
7. 福田敦夫. 出生前ストレス曝露による生後大脳皮質における GABA 細胞とペリニューラルネットの減少. 第13回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, ウィンクあいち (愛知県・名古屋市), 10/20, 2015.
 8. Sato, T., (6名), Fukuda, A., Sakimura, K. and Itoi, K. Dual effects of serotonergic inputs on the local circuits regulating the corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: an electrophysiological study using the CRF-Venus Δ Neo mouse. Society for Neuroscience 2015, Chicago(USA), 10/19, 2015.
 9. 柿沢圭亮, 渡部美穂, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 柳川右千夫, 沖隆, 福田敦夫. CRH ニューロン制御における GABA の新たな役割についての検討. 第42回日本神経内分泌学会・第23回日本行動神経内分泌研究会・合同学術集会, 仙台市戦災復興記念館 (宮城県・仙台市), 9/19, 2015.
 10. Matsushita, S., Masaki, N, Kondo, T., Takei, S., Akatsu, H., Akita, T., Sugiyama, E., Fukuda, A., Yao, I. and Setou, M. Taurine concentration and distribution in brain of frontotemporal lobar degeneration patients. 第40回日本医用マズスペクトル学会年会, アクトシティ浜松 (静岡県・浜松市), 9/17, 2015.
 11. Ohkuma, M., (3名), Fukuda, A. and Miyachi, E. Visualization of the glutamate release in the plexiform layers of the mouse retina. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市), 7/30, 2015.
 12. Murakami, G., Fukuda, A., Iwashita, T. and Nakahara, D. Persistent reduction of MHC class I in dopamine neurons contributes to robust cocaine-seeking behavior. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市), 7/29, 2015.
 13. Kakizawa, K., Watanabe, M., Yanagawa, Y., Oki, Y. and Fukuda, A. A novel role of GABA in the release of CRH in the hypothalamo-pituitary pathway. 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市), 7/28, 2015.
 14. Fukuda, A. Prenatal stress-induced selective deterioration of neurogenesis of parvalbuminpositive GABAergic neurons. 第92回日本生理学会大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市), 3/23, 2015.
 15. Watanabe, M., Iwata, S., Furukawa, T., Kumada, T., Uchida, T., Hirose, S. and Fukuda, A. Functional regulation of neuronal K⁺-Cl⁻-cotransporter KCC2. 第92回日本生理学会大会, 神戸国際会議場・展示場 (兵庫県・神戸市), 3/23, 2015.
 16. Fukuda, A. Maternal taurine modulate fetal brain development by affecting Cl⁻-homeostasis and GABA_A receptors. The 12th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Yongin (Korea), 1/23, 2015.
 17. 古川智範, 福田敦夫. 母体由来タウリンが胎仔脳の形成とその特異性に与える影響. 第41回日本脳科学会, 福井県民ホール (福井県・福井市), 11/22, 2014.
 18. Fukuda, A. and Wang, T. Alterations in extracellular sugar chain in prenatally stressed mouse brain. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting Satellite Symposium, Honolulu (USA), 11/16, 2014.
 19. 柿沢圭亮, 渡部美穂, 柳川右千夫, 沖隆, 福田敦夫. GAD67-GFP knockin マウスを用いた CRH ニューロン制御における GABA の役割についての検討. 第61回中部日本生理学会, 名古屋市立大学 (愛知県・名古屋市), 11/7, 2014.
 20. 福田敦夫. 発達期のマルチモーダルな GABA 受容体作用から麻酔薬毒性を考察する. 第34回日本臨牀麻酔学会, グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール (東京都・港区), 11/3, 2014.
 21. 柿沢圭亮, 渡部美穂, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 柳川右千夫, 沖隆, 福田敦夫. GAD67-GFP ノックインマウスを用いた CRH ニューロン制御における GABA の役割についての検討. 第41回日本神経内分泌学会学術集会, 都道府県会館 (東京都・千代田区), 11/1, 2014.
 22. Fukuda, A., Furukawa, T., Yamada, J., Akita, T., Matsushima, Y., Yanagawa, Y. Maternally-derived ambient taurine plays a pivotal role in radial migration in the embryonic mouse neocortex by tonically activating GABA_A receptors. 第37回日本神経科学大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 9/12, 2014.
 23. Fukuda, A. Maternal taurine modulates immature aspect of GABA actions involved in epileptogenesis. The 16th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on Epileptic Syndromes of Early Infancy and Childhood (ISES), Cappadocia(Turkey), 6/23, 2014.
 24. Ohkuma, M., (3名), Fukuda, A. and Miyachi, E. Visualization of the glutamate release in the mouse retina. 第91回日本生理学会大会, 鹿児島大学 (鹿児島県・鹿児島市), 3/16, 2014.

25. Fukuda, A. Maternal taurine as a modulator of fetal brain's Cl⁻ homeostasis. The 93rd Annual Meeting of the German Physiological Society, Mainz (Germany), 3/14, 2014.
26. Fukuda, A., Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T. and Yanagawa, Y. Cl⁻ homeodynamics in astrocytic networks on activation of tripartite GABAergic synapses. Society for Neuroscience 2013, San Diego (USA), 11/9-13, 2013.
27. Tochitani, S., Furukawa, T. and Fukuda, A. Taurine is involved in the regulation of the intrinsic properties of the neural progenitors as a possible ligand of GABAA receptors in the mouse developing neocortex. 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/22, 2013.
28. Kumada, T., (4名), Akita, T., Kilb, W., Luhmann, H.J., Nakahara, D. and Fukuda, A. Activity dependent release of taurine facilitates the excitatory neurotransmission in the marginal zone of developing cerebral cortex. 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/22, 2013.
29. Yoshida, S., Tanozaki, M., Fukuda, A., Fueta, Y. and Sekino, Y. Valproate application to rat fetus changes developing GABA release and neuronal differentiation. 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/22, 2013.
30. Fukuda, A., and Egawa, K. Diminished tonic GABAA inhibition attributable to decreased GAT1 degradation in cerebellar granule cells in a model of Angelman syndrome (Ube3am^{-/-} mice). 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/21, 2013.
31. Watanabe, M., Nabekura, J. and Fukuda, A. Modulation of excitatory action of GABA in GnRH neurons in vivo cause impairment of fertility. 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/20, 2013.
32. Okabe, A., (3名), Fukuda, A. and Takayama, C. Developmental changes in the respiration-related rhythmic activity in mouse hypoglossal nucleus. 第36回日本神経科学大会, 国立京都国際会館 (京都府・京都市), 6/20, 2013.
33. 内田 琢, 古川智範, 岩田暁美, 柳川右千夫, 福田敦夫. 母体ストレスと GABA 合成酵素減少による仔脳の病的所見 GAD67 遺伝子ヘテロ欠損仔への母体ストレスが生後脳の PV 陽性 GABA 細胞を特異的に減少させる. 日本赤ちゃん学会 第13回学術集会, アクロス福岡 (福岡県・福岡市), 5/25-26, 2013.
34. Fukuda, A. Developmental Cl⁻ homeodynamics underlying neonatal seizures. "Current advance in neonatal seizures" 2013 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting, Washington, DC (USA), 5/4, 2013.
35. Fukuda, A. Maternal taurine as a modulator of GABAA receptor and Cl⁻ homeostasis during perinatal period. The 15th International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS), 順天堂大学 (東京都・文京区), 4/14, 2013.
- 〔図書〕(計3件)
1. 福田敦夫. 医学書院, GABA とその受容体, 臨床てんかん学 2015, 66-71.
 2. Fukuda, A. Chloride homeodynamics underlying pathogenic modal shifts of GABA actions. Chapter 46. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 857-878.
 3. Fukuda, A., (3名). Multimodal GABAA receptor functions on cell development. Chapter 50. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 921-939.
- 〔その他〕
- ホームページ等
http://www.hama-med.ac.jp/uni_education_igakubu_igaku_seiri1.html
6. 研究組織
- (1)研究代表者
 福田 敦夫 (FUKUDA ATSUO)
 浜松医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 50254272
- (3)連携研究者
 秋田 天平(AKITA TENPEI)
 浜松医科大学・医学部・准教授
 研究者番号: 00522202
- 渡部 美穂(WATANABE MIHO)
 浜松医科大学・医学部・助教
 研究者番号: 10399321
- 秦 健一郎(HATA KENICHIRO)
 国立成育医療研究センター・部長
 研究者番号: 60360335
- 村上 元(MURAKAMI GEN)
 浜松医科大学・医学部・研究員
 研究者番号: 70613727